

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

Y
*TAKE BQS 97-023668/03 *FR 2733911-A1
Compsn. contg. delapril and manidipine to prevent or treat cardiovascular
and renal diseases - partic. hypertension and cardiac insufficiency, with
enhanced therapeutic activity and reduced side effects
TAKEDA CHEM IND LTD 95.05.09 95EP-830186
C03 (B03 C02) (96.11.15) A61K 31/495 (A61K 31/495, 31:22)
96.05.03 96FR-005549

Addnl. Data: CHIESO FARM SPA (CHIE-) ..
Pharmaceutical compsn. for cardiovascular or renal diseases,
comprises delapril (N-[N-[(S)-1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]-L-
alanyl]-N-(indan-2-yl)glycine) or one of its salts, manidipine
(1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(m-nitrophenyl)-3,5-pyridine-dicarboxylate of
2-[4-(diphenylmethyl)-1-piperazinyl]-ethyl or methyl) or one its salts and
an adjuvant or diluent.

USE - The compsn. can be used to treat e.g. hypertension, car-
diac insufficiency, ischaemic infections of the peripheral circulatory sys-
tem, myocardial ischaemia, functional venous insufficiency, the evolu-
tion of cardiac insufficiency following myocardial infarction, arteriosclero-
sis, restenosis following percutaneous transluminal coronary angioplasty,
hyperaldosteronism, diabetic nephropathy, nephritis, glomerulosclerosis,
glomerular nephritis and renal insufficiency, and is partic. effective in the
prevention and treatment of hypertension, e.g. essential arterial hyperten-
sion and cardiac insufficiency e.g. congestive cardiac insufficiency. Admin.
is oral and a unit dose contains 10-60 (pref. 30) mg delapril hydrochloride
and 1-20 (pref. 5-10) mg manidipine hydrochloride (all claimed).

ADVANTAGE - The combination of delapril and manidipine en-
hances their individual effects and reduces side effects. The compsn. has
low toxicity. (20pp Dwg.No.0/0)
C97-007661

6/10 WPIL - (C) Derwent

AN - 1997-023668 [03]

TI - Compsn. contg. delapril and manidipine to prevent or treat
cardiovascular and renal diseases - partic. hypertension and cardiac
insufficiency, with enhanced therapeutic activity and reduced side
effects

PA - (CHIE-) CHIESI FARM SPA

- (TAKE) TAKEDA CHEM IND LTD

- (CHIE-) CHIESO FARM SPA

PN - FR2733911 A1 19961115 DW1997-03 A61K-031/495 20p *

AP: 1996FR-0005549 19960503

- BR1101039 A3 19980922 DW1998-45 A61K-038/55

AP: 1997BR-1101039 19970514

- ES2119682 A1 19981001 DW1998-48 A61K-031/495

AP: 1996ES-0001015 19960507

- ES2119682 B1 19990701 DW1999-33 A61K-031/495

AP: 1996ES-0001015 19960507

- IT1285093 B 19980603 DW2000-18 A61K-000/00

AP: 1996IT-TO00379 19960508

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 733 911

②1 N° d'enregistrement national : **96 05549**

⑤1 Int Cl⁸ : A 61 K 31/495(A 61 K 31/495, 31:22)

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 03.05.96.

③0 Priorité : 09.05.95 EP 95830186.

⑦1 Demandeur(s) : *TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD — JP et CHIESO FARMACEUTICI S.P.A. — IT.*

⑦2 Inventeur(s) : INADA YOSHIYUKI et CHIESI PAOLO.

④3 Date de la mise à disposition du public de la demande : 15.11.96 Bulletin 96/46.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Ce dernier n'a pas été établi à la date de publication de la demande.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : CASALONGA ET JOSSE.

⑤4 COMPOSITION PHARMACEUTIQUE POUR MALADIES RENALES OU CARDIO-VASCULAIRES.

⑤7 L'association médicamenteuse de délapril ou de l'un de ses sels et de manidipine ou de l'un de ses sels présente un effet renforcé par rapport à celui de l'un ou l'autre de ces constituants utilisé seul, et il peut être suffisant d'utiliser une dose plus faible de chacun de ces médicaments dans l'association, pour prévenir et traiter des maladies cardio-vasculaires ou rénales. En outre, en associant ces médicaments, on peut réduire la fréquence des effets néfastes provoqués par une dose élevée de l'un ou l'autre de ces médicaments utilisé seul.

FR 2 733 911 - A1



COMPOSITION PHARMACEUTIQUE POUR MALADIES RENALES
OU CARDIO-VASCULAIRES

La présente invention concerne une composition destinée à traiter des maladies cardio-vasculaires et des maladies rénales. Plus particulièrement, elle concerne une composition pharmaceutique destinée au traitement de maladies cardio-vasculaires et rénales, qui contient du délapril ou de l'un de ses sels admissibles en pharmacie, et de la manidipine ou de l'un de ses sels admissibles en pharmacie.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine inhibent la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, en inhibant l'enzyme de conversion de l'angiotensine. L'angiotensine II possède des activités énergiques de vasoconstriction, de stimulation de la production d'aldostérone et de stimulation de la prolifération des cellules, de sorte qu'on la considère comme l'un des médiateurs des maladies du système circulatoire. Puisque les inhibiteurs de l'enzyme de

conversion de l'angiotensine inhibent la production d'angiotensine II in vivo, on peut les utiliser pour prévenir et traiter des maladies du système circulatoire comme l'hypertension, les maladies cardiaques (par exemple
5 l'insuffisance cardiaque, l'infarctus du myocarde), les attaques d'apoplexie, les néphrites et l'artériosclérose. L'enzyme de conversion de l'angiotensine est toutefois la même enzyme que la kininase II, et elle n'a pas une spécificité de substrat très pointue. On sait que les
10 inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ont de fâcheux effets, comme une toux provoquée par l'accumulation de peptides inflammatoires comme la kinine et la substance P.

D'autre part, on utilise des antagonistes du
15 calcium pour la prévention et le traitement de maladies du système circulatoire comme l'hypertension, les maladies cardiaques, les attaques d'apoplexie, les néphrites et l'artériosclérose. Toutefois, on leur connaît des effets indésirables comme une tachycardie réflexe provoquée par un
20 effet vasodilatateur rapide, une hypotension excessive, une suffusion faciale et des maux de tête.

La présente invention consiste, grâce à une association de délapril ou de l'un de ses sels admissibles en pharmacie et de manidipine ou de l'un de ses sels
25 admissibles en pharmacie, à intensifier les effets de chaque médicament et à réduire leurs effets fâcheux.

"Délapril" est la dénomination commune internationale (DCI) de la N-[N-[(S)-1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]-L-alanyl-N-(indane-2-yl)glycine, qui est un
30 inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Comme sel de délapril admissible en pharmacie, on préfère un sel d'addition d'acide du délapril, et en particulier, le chlorhydrate de délapril. Dans la présente description, l'expression "chlorhydrate de délapril" désigne le
35 chlorhydrate de N-[N-[(S)-1-(éthoxycarbonyl)-3-phényl-

propyl]-L-alanyl-N-(indane-2-yl)glycine. On peut préparer facilement le délapril et ses sels admissibles en pharmacie, par exemple selon les procédés divulgués dans le brevet US n° 4.822.818.

5 "Manidipine" est la DCI du 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(m-nitrophényl)-3,5-pyridine-dicarboxylate de 2-[4-(diphénylméthyl)-1-pipérazinyl]éthyle et de méthyle, qui est un antagoniste du calcium. Comme sel de manidipine admissible en pharmacie, on préfère un sel d'addition
10 d'acide de la manidipine, en particulier le dichlorhydrate de manidipine. Dans la présente description, l'expression "chlorhydrate de manidipine" désigne le dichlorhydrate de 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(m-nitrophényl)-3,5-pyridine-dicarboxylate de 2-[4-(diphénylméthyl)-1-pipérazinyl]éthyle
15 et de méthyle. On peut facilement préparer la manidipine et ses sels admissibles en pharmacie, par exemple selon les procédés divulgués dans le brevet US n° 4.892.875.

La présente invention concerne une composition pharmaceutique destinée à la prévention ou au traitement de
20 maladies cardio-vasculaires ou rénales, composition pharmaceutique qui contient du délapril ou de l'un de ses sels admissibles en pharmacie et de la manidipine ou de l'un de ses sels admissibles en pharmacie.

Les maladies cardio-vasculaires et les maladies
25 rénales englobent par exemple l'hypertension, l'insuffisance cardiaque, les infections ischémiques du système circulatoire périphérique, l'ischémie du myocarde, l'insuffisance fonctionnelle veineuse, l'évolution de l'insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde,
30 l'artériosclérose, la resténose après une ACTP (angioplastie coronarienne transluminale percutanée), l'hyperaldostéronisme, la néphropathie diabétique, la néphrite, la glomérulosclérose, la néphrite glomérulaire et l'insuffisance rénale. La composition pharmaceutique de la
35 présente invention possède une efficacité certaine, en

particulier dans la prévention et le traitement de l'hypertension, par exemple l'hypertension artérielle essentielle, et de l'insuffisance cardiaque, par exemple l'insuffisance cardiaque congestive, entre autres.

5 On peut administrer la composition pharmaceutique de la présente invention, de préférence par voie orale, soit sous forme d'association des seuls ingrédients actifs, soit sous forme de mélange de ces ingrédients actifs avec des adjuvants ou des diluants admissibles en pharmacie.

10 On peut formuler selon des procédés classiques cette composition pharmaceutique pour maladies cardio-vasculaires et rénales, qui contient du délapril ou de l'un de ses sels admissibles en pharmacie et de la manidipine ou de l'un de ses sels admissibles en pharmacie, en tant
15 qu'ingrédients actifs. Les formes posologiques préférées sont les formulations solides pour administration par voie orale, telles que poudres, granulés, comprimés, pilules et capsules. Pour préparer de telles formulations, on peut mélanger des ingrédients actifs avec au moins un adjuvant,
20 tel que saccharose, lactose, cellulose, mannitol, maltose, dextrane, amidon, agarose, alginate, chitine, chitosane, pectine, gomme adragante, gomme arabique, gélatine, collagène, caséine, albumine, polymère synthétique ou semi-synthétique, ou glycéride. Comme d'habitude, ces
25 formulations peuvent encore contenir d'autres adjuvants, y compris un diluant inerte, un lubrifiant comme du stéarate de magnésium, un agent conservateur comme un paraben ou de l'acide sorbique, un antioxydant comme de l'acide ascorbique, de l' α -tocophérol ou de la cystéine, un agent
30 désintégrant, un liant, un agent épaississant, un agent tampon, un édulcorant, un agent aromatisant et un parfum. Les comprimés et les pilules peuvent être dotés d'un enrobage à délitage entérique. Les formulations liquides pour administration par voie orale englobent les émulsions,
35 sirops, élixirs, suspensions et solutions. Ces formulations

peuvent contenir un diluant inerte comme de l'eau, que l'on utilise de façon habituelle dans le domaine concerné.

La formulation pharmaceutique de la présente invention est peu toxique, elle peut être utilisée comme médicament chez des animaux, en particulier des mammifères, et par exemple chez l'homme, le chien, le lapin, le rat et la souris, et elle peut être utilisée pour prévenir ou traiter des maladies cardio-vasculaires et des maladies rénales.

Les doses d'ingrédients actifs administrées à un patient particulier sont choisies en fonction de l'âge, du poids corporel, de l'état de santé général et du sexe de ce patient, ainsi que de son régime, du laps de temps écoulé entre les prises, de la voie d'administration, de la vitesse d'excrétion, des proportions des médicaments dans l'association et du stade de la maladie traitée, compte tenu de tous ces facteurs ou d'autres encore.

Typiquement, dans le cas d'une composition pharmaceutique contenant du chlorhydrate de délapril et du chlorhydrate de manidipine, administrée à un patient humain adulte, les quantités de chlorhydrate de délapril et de chlorhydrate de manidipine dans la dose unitaire valent respectivement de 10 à 60 mg et de 1 à 20 mg. L'efficacité du traitement par une association de délapril et de manidipine, chez des patients atteints d'hypertension artérielle essentielle a été décrite précédemment (Kiso to Rinsho/The Clinical Report, vol. 27, n° 5, 1627-1646, 1993).

A cette occasion, on a commencé par une monothérapie avec 60 mg de délapril deux fois par jour.

Un groupe de patients dont la pression sanguine ne baisse pas au-dessous de 160/90 mmHg est soumis à un traitement en association avec 20 mg de manidipine une fois par jour.

Chez des animaux, on a maintenant prouvé que l'effet combiné des deux médicaments permet d'en réduire les doses, de sorte que, dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention, on peut abaisser
5 les quantités de chlorhydrate de délapril et de chlorhydrate de manidipine aux valeurs respectives de 30 mg et de 5 à 10 mg par dose unitaire.

Dans cette composition, les quantités de ces médicaments valent de préférence de 15 à 30 mg de
10 chlorhydrate de délapril et de 5 à 10 mg de chlorhydrate de manidipine dans la dose unitaire. Habituellement, la forme en dose unitaire n'est administrée qu'une fois par jour, mais elle peut être administrée deux fois par jour.

On va maintenant illustrer la présente invention de
15 façon plus détaillée, grâce aux exemples d'essai et aux exemples de formulation qui suivent, mais il ne faut pas considérer que ces exemples limitent la présente invention en quoi que ce soit.

Exemples d'essai

20 Exemple 1

Action antihypertensive de l'association de chlorhydrate de délapril et de chlorhydrate de manidipine, chez des rats spontanément hypertendus

Protocole

25 On répartit en 4 groupes des rats mâles spontanément hypertendus, âgés de 20 semaines. On administre à ces divers groupes, par voie orale, soit du chlorhydrate de délapril (Del) à raison de 10 mg/kg/jour, soit du chlorhydrate de manidipine (Man) à raison de 3
30 mg/kg/jour, soit les deux médicaments en même temps, une fois par jour et pendant une semaine. Les premier, troisième et septième jours, 5 heures après l'administration des médicaments, on mesure la pression sanguine de chaque animal testé, à l'aide d'un brassard
35 caudal et sans anesthésie. Dans les mêmes conditions, on

traite d'autres rats avec du Del seul, de la Man seule ou les deux, pendant une semaine, et l'on mesure ensuite le débit cardiaque et le débit sanguin au niveau du cerveau, du coeur et des reins, selon un procédé faisant appel à des
5 microsphères colorées, 5 heures après l'administration finale.

Résultats

Dans le tableau 1, on a rassemblé les valeurs de la pression sanguine avant toute prise de médicament et après
10 la première, la troisième et la septième prises. Chez le groupe témoin, la pression sanguine ne varie pas pendant la période de traitement. Le Del, à la dose de 10 mg/kg/jour, et la Man, à la dose de 3 mg/kg/jour, abaissent la pression sanguine de 30 à 50 mmHg, et leurs effets s'ajoutent de
15 telle façon que l'effet de l'association de ces deux médicaments est plus grand que celui de chacun d'eux utilisé seul. Les valeurs du débit cardiaque et du débit sanguin au niveau du cerveau, du coeur et des reins sont rassemblées dans le tableau 2. Aucun des traitements
20 administrés ne fait varier le débit cardiaque ou le débit sanguin au niveau du cerveau, du coeur et des reins.

Tableau 1

Action antihypertensive d'une association de Del et Man
chez des rats spontanément hypertendus

5	Groupes (dose) (mg/kg/jour, p.o.)	Jour 0	Jour 1 (Pression sanguine : mmHg)	Jour 3	Jour 7
	Témoin -	188±5	180±4	182±7	193±4
	Del (10)	191±4	168±5	169±4 ⁺	183±3 ⁺⁺
10	Man (3)	192±6	148±4 ^{***}	171±5 ⁺	162±5 ^{***}
	Del+man (10+3)	188±3	137±5 ^{**}	148±4 ^{**}	135±3 ^{**}

Valeurs : moyenne ± écart type

** : p < 0,01 par rapport au groupe témoin

15 ++ : p < 0,01 par rapport au groupe association

+ : p < 0,05 par rapport au groupe association

Tableau 2

Effets, sur le débit cardiaque et sur le débit sanguin au
20 niveau du cerveau, du coeur et des reins, d'une association
de Del et Man chez des rats spontanément hypertendus

25	Groupes (dose) (mg/kg/jour, p.o.)	Débit cardiaque ¹⁾	Cerveau ²⁾	Coeur ²⁾	Reins ²⁾
	Témoin -	19,8±1,3	1,5±0,1	6,3±0,5	4,1±0,4
	Del (10)	20,4±0,9	1,1±0,1	5,8±0,7	4,5±0,4
	Man (3)	22,6±1,7	1,1±0,1	5,8±0,8	4,7±0,5
30	Del+man (10+3)	26,4±3,0	1,3±0,1	5,8±0,8	5,8±1,0

1) : ml/min/100 g de poids corporel

2) : ml/min/g de tissu

Valeurs : moyenne ± écart type

Conclusion

D'après ces expériences, il est clair que l'effet de l'association de médicaments constituée par du chlorhydrate de délapril et du chlorhydrate de manidipine est plus intense que l'effet de chaque médicament utilisé seul. Par la suite, on a démontré qu'il suffit d'utiliser, pour le traitement de maladies cardio-vasculaires ou de maladies rénales, une dose plus faible de chaque médicament dans la combinaison. Si l'on utilise une association de ces médicaments, les effets fâcheux provoqués par une dose élevée de chaque médicament utilisé seul seront réduits.

On a ensuite démontré que, même en utilisant des doses nettement plus faibles des deux médicaments, c'est-à-dire 3 mg/kg/jour de chlorhydrate de délapril et 1 mg/kg/jour de chlorhydrate de manidipine, l'effet hypotensif de l'association de ces médicaments est significativement plus grand que celui de l'un ou l'autre de ces médicaments, utilisé seul.

Exemple 2

Activité antihypertensive, chez des rats spontanément hypertendus, du chlorhydrate de délapril (3 mg/kg/jour) associé à du chlorhydrate de manidipine (1 mg/kg/jour)

Protocole

On répartit en 4 groupes des rats mâles spontanément hypertendus, âgés de 14 semaines.

On administre respectivement à ces groupes, par voie orale, soit 3 mg/kg/jour de chlorhydrate de délapril (Del), soit 1 mg/kg/jour de chlorhydrate de manidipine (Man), soit ces deux médicaments simultanément, une fois par jour pendant 15 jours.

Les médicaments testés sont administrés sous forme de suspension dans du Méthocel à 0,5 %. Au groupe témoin, on n'administre que de ce véhicule.

On mesure les paramètres cardio-vasculaires, c'est-à-dire la pression sanguine systolique et le rythme cardiaque, une heure avant la première administration (valeur de base, jour 0) et les premier, quatrième, 5 huitième, onzième et quinzième jours, 2, 5 et 24 heures après l'administration, à l'aide d'un brassard caudal et sans anesthésie.

Résultats

On a rassemblé dans le tableau 3 les valeurs de la 10 pression sanguine systolique, avant toute administration de médicament et 5 heures après les première, quatrième, huitième, onzième et quinzième administrations. Chez le groupe témoin, la pression sanguine n'a pas varié pendant la période de traitement.

15 Le traitement par l'association de 3 mg/kg/jour de Del et de 1 mg/kg/jour de Man provoque une diminution de la pression sanguine systolique, significativement plus importante que celle provoquée par l'un ou l'autre de la manidipine ou du délapril, utilisé seul.

20 Le renforcement de l'effet antihypertensif est évident dès le premier jour, et il se maintient jusqu'au quinzième jour du traitement.

En outre, l'activité de l'association dure plus longtemps que celle de l'un ou l'autre des médicaments, 25 utilisé seul, et statistiquement, elle persiste pendant 24 heures après chaque administration.

Tableau 3

Effets provoqués sur la pression sanguine systolique (mmHg), chez des rats conscients spontanément hypertendus, par l'administration par voie orale de chlorhydrate de manidipine, de chlorhydrate de délapril ou de leur association, pendant 15 jours.

On donne les valeurs moyennes, affectées des écarts types, des effets mesurés 5 heures après, les premier, quatrième, huitième, onzième et quinzième jours du traitement, ces effets étant exprimés par la différence observée par rapport à la valeur de base mesurée le premier jour du traitement, une heure avant la première administration.

	1 ^{er} jour	4 ^{ème} jour	8 ^{ème} jour	11 ^{ème} jour	15 ^{ème} jour
Méthocel (0,5%)	-5,0±4,3	-6,7±3,2	-0,6±3,5	-7,2±3,0	-1,1±4,1
Man (1 mg/kg)	-16,1±5,4	-25,0±8,2*	-16,7±4,5*	-26,1±4,7*	-17,2±4,0*
Del (3 mg/kg)	-13,9±3,1	-24,4±5,3*	-20,6±5,6	-25,6±6,0*	-15,6±4,5*
20 Man + Del (1+3 mg/kg)	-30,0±6,7**	-40,0±6,2***	-43,9±6,4***	-63,3±9,1***	-45,0±6,7***

* P < 0,05 ** P < 0,01 *** P < 0,001 par rapport au groupe Méthocel

Aucun des traitements étudiés ne modifie le rythme cardiaque de façon significative.

Exemple 3

Effets provoqués par l'administration répétée, par voie orale, de l'association de 3 mg/kg de chlorhydrate de délapril et de 1 mg/kg de chlorhydrate de manidipine sur l'évolution de l'hypertension et de l'hypertrophie cardiaque chez de jeunes rats spontanément hypertendus

On a étudié, chez de jeunes rats spontanément hypertendus, âgés de 6 semaines, l'efficacité avec laquelle le chlorhydrate de délapril (Del, 3 mg/kg) et le chlorhydrate de manidipine (Man, 1 mg/kg), utilisés seuls ou en association, empêchent l'évolution de l'hypertension et de l'hypertrophie cardiaque. On administre les médicaments par voie orale, une fois par jour pendant 5 semaines, et l'on mesure la pression sanguine systolique chez les animaux conscients, une fois par semaine, à l'aide d'un brassard caudal, 2 et 24 heures après l'administration. On a constaté que le traitement par l'association de médicaments est nettement plus efficace qu'un traitement par l'un ou l'autre des médicaments utilisé seul, pour contrecarrer l'évolution de l'hypertension. Cet effet est même de plus longue durée, puisqu'il permet de maintenir des valeurs nettement réduites de la pression sanguine systolique, par comparaison avec le groupe auquel on administre le véhicule seul, 24 heures après l'administration. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 4.

Le rythme cardiaque n'est pas affecté. Tous les traitements empêchent l'évolution de l'hypertrophie du myocarde.

Tableau 4

Effets provoqués par l'administration répétée, par
voie orale, de chlorhydrate de manidipine (Man), de
chlorhydrate de délapril (Del) et de leur association sur
5 l'évolution de l'hypertension chez de jeunes rats
spontanément hypertendus

Les données sont des valeurs moyennes, affectées
des écarts types, de la pression sanguine systolique (en
mmHg) mesurée après les première, troisième et cinquième
10 semaines de traitement.

				Valeurs de base	2 heures	24 heures
5		mg/kg	n	1ère semaine		
	VEHICULE	--	15	169,3±3,4	171,4±4,1	172,3±3,5
	Man	1	15	164,3±3,6	157,7±4,7*	162,7±4,0
	Del	3	15	162,7±4,2	165,3±3,1	166,7±3,8
	ASSOCIATION	1+3	15	164,7±3,5	149,3±4,3***	155,3±2,4***
10		mg/kg	n	3ème semaine		
	VEHICULE	--	15		211,0±5,2	201,7±4,5
	Man	1	15		171,7±5,3***	212,3±3,8*
	Del	3	15		186,3±3,2***	187,7±2,7**
	ASSOCIATION	1+3	15		146,7±4,9***	175,3±3,4***
15		mg/kg	n	5ème semaine		
	VEHICULE	--	15		228,7±5,4	224,0±7,7
	Man	1	15		203,7±5,8***	226,3±4,3
	Del	3	15		203,7±5,1***	213,0±4,9
	ASSOCIATION	1+3	15		179,7±3,9***	187,7±3,7***

* P < 0,05 ** P < 0,01 *** P < 0,001 par rapport au groupe "véhicule"

Exemple 4

Effets antihypertensifs chez des rats atteints d'une hypertension artérielle d'origine rénale

On a également évalué les effets antihypertensifs du chlorhydrate de délapril (Del) et du chlorhydrate de manidipine (Man), utilisés seuls ou en association, dans un modèle d'hypertension artérielle d'origine rénale, chez des rats que l'on a rendus hypertendus selon une variante du procédé de Goldblatt.

On forme trois groupes comportant chacun dix rats mâles Sprague-Dawley, auxquels on administre respectivement, par voie orale et pendant 14 jours, 3 mg/kg/jour de Del, 1 mg/kg/jour de Man, ou 3 + 1 mg/kg/jour de Del + Man. On administre de la méthylcellulose à 0,25 % à un autre groupe de dix rats qui sert de groupe témoin "véhicule".

L'association de manidipine et de délapril provoque, à la différence des traitements par l'un ou l'autre de ces médicaments, une diminution significative ($p < 0,05$) de la pression sanguine, par comparaison avec le groupe témoin "véhicule", à chaque moment d'observation, sans affecter de façon significative le rythme cardiaque.

Exemple 5

Activité antihypertensive de l'association de chlorhydrate de délapril et de chlorhydrate de manidipine, utilisés en diverses proportions, chez des rats conscients et spontanément hypertendus

Dans le même modèle d'hypertension que celui décrit dans les exemples 1 et 2, on a évalué l'activité antihypertensive de l'association de chlorhydrate de délapril et de chlorhydrate de manidipine, utilisée en doses de 1,5 + 1 mg/kg/jour et de 6 + 1 mg/kg/jour.

On a ainsi prouvé que cette association, dans les proportions indiquées et aux doses testées, c'est-à-dire 1 mg de Man + 1,5 g de Del ou 1 mg de Man + 6 mg de Del,

possède également un effet hypotensif significativement plus efficace que celui de l'un ou l'autre de ces médicaments utilisé seul.

Exemples de formulation

5 On peut préparer des compositions pharmaceutiques destinées à traiter des maladies cardio-vasculaires ou rénales et qui contiennent du délapril ou de l'un de ses sels admissibles en pharmacie et de la manidipine ou de l'un de ses sels admissibles en pharmacie, par exemple,
10 selon les indications suivantes.

A) Capsules

	(1) Chlorhydrate de délapril	15 mg
	(2) Chlorhydrate de manidipine	5 mg
	(3) Lactose	80 mg
15	(4) Cellulose microcristalline	70 mg
	(5) Stéarate de magnésium	10 mg

180 mg/capsule

20 On mélange les ingrédients (1), (2), (3) et (4), et la moitié de l'ingrédient (5), et l'on réduit ce mélange en granules auxquels on ajoute le reste de l'ingrédient (5). On met ensuite le tout dans des capsules en gélatine.

B) Comprimés

	(1) Chlorhydrate de délapril	15 mg
25	(2) Chlorhydrate de manidipine	5 mg
	(3) Lactose	119 mg
	(4) Amidon de maïs	20 mg
	(5) Stéarate de magnésium	1 mg
	(6) Hydroxypropylcellulose à faible degré	
30	de substitution	20 mg
	(7) Hydroxypropylcellulose	20 mg

200 mg/comprimé

35 On mélange les ingrédients (1), (2), (3) et (4), ainsi que la moitié de l'ingrédient (5), les deux-tiers de l'ingrédient (6) et les deux-tiers de l'ingrédient (7), et

l'on réduit ce mélange en granules auxquels on ajoute le reste des ingrédients (5), (6) et (7). On met ensuite ce mélange sous forme de comprimés, par compression.

Comme on l'a mentionné ci-dessus, la composition pharmaceutique contenant du délapril ou de l'un de ses sels admissibles en pharmacie et de la manidipine ou de l'un de ses sels admissibles en pharmacie a un effet plus intense que celui de l'un ou l'autre de ces médicaments utilisé seul, et il peut être suffisant d'utiliser une plus petite dose de chaque médicament dans l'association pour prévenir ou traiter des maladies cardio-vasculaires ou des maladies rénales. En outre, en associant ces médicaments, on peut réduire les effets néfastes qui se produisent lorsqu'on utilise une forte dose de l'un ou l'autre de ces médicaments.

REVENDEICATIONS

1. Composition pharmaceutique pour maladies cardio-vasculaires ou rénales, qui contient du délapril ou de l'un
5 de ses sels admissibles en pharmacie et de la manidipine ou de l'un de ses sels admissibles en pharmacie, ainsi qu'un adjuvant ou diluant admissible en pharmacie.

2. Composition conforme à la revendication 1, destinée à être administrée par voie orale.

10 3. Composition conforme à la revendication 1 ou 2, qui contient du chlorhydrate de délapril et du chlorhydrate de manidipine.

4. Composition conforme à la revendication 3, qui est une composition pour voie orale, contenant de 10 à 60
15 mg de chlorhydrate de délapril et de 1 à 20 mg de chlorhydrate de manidipine dans la dose unitaire.

5. Composition conforme à la revendication 3, qui est une composition pour voie orale, contenant 30 mg de chlorhydrate de délapril et de 5 à 10 mg de chlorhydrate de
20 manidipine dans la dose unitaire.

6. Utilisation, dans la préparation d'une composition pharmaceutique pour maladies cardio-vasculaires ou rénales, du délapril ou de l'un de ses sels admissibles en pharmacie et de la manidipine ou de l'un de ses sels
25 admissibles en pharmacie.

7. Utilisation, dans la préparation d'une composition pharmaceutique pour maladies cardio-vasculaires ou rénales, destinée à être administrée par voie orale, du délapril ou de l'un de ses sels admissibles en pharmacie et
30 de la manidipine ou de l'un de ses sels admissibles en pharmacie.

8. Utilisation du chlorhydrate de délapril et du chlorhydrate de manidipine dans la préparation d'une composition pharmaceutique pour maladies cardio-vasculaires
35 ou rénales.

9. Utilisation du chlorhydrate de délapril et du chlorhydrate de manidipine dans la préparation d'une composition pharmaceutique pour maladies cardio-vasculaires ou rénales, destinée à être administrée par voie orale.

5 10. Utilisation de 10 à 60 mg de chlorhydrate de délapril et de 1 à 20 mg de chlorhydrate de manidipine par dose unitaire dans la préparation d'une composition pharmaceutique pour maladies cardio-vasculaires ou rénales, destinée à être administrée par voie orale.

10 11. Utilisation de 30 mg de chlorhydrate de délapril et de 5 à 10 mg de chlorhydrate de manidipine par dose unitaire dans la préparation d'une composition pharmaceutique pour maladies cardio-vasculaires ou rénales, destinée à être administrée par voie orale.